

PAPPS cardiovascular 2005: un análisis crítico

Félix Miguel García^a, Alejandra García Ortiz^b, M. José Montero Alonso^a, Alejandro Merino Senovilla^c,
Ruperto Sanz Cantalapiedra^d y José Ángel Maderuelo Fernández^e

ilar papers at core.ac.uk

vos datos aparecidos en relación con las actividades preventivas, que no siempre se traducen en cambios relevantes en sus recomendaciones. No ha sido el caso de la pasada edición 2005 de las «Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria»¹, pues se ha sustituido el enfoque hasta ahora vigente, basado en las recomendaciones del ATP-NCEP norteamericano y en las tablas de riesgo de Framingham, por una nueva adaptación de las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular-Third Joint Task Force² ya adaptadas en España³ por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), incluida la utilización de la tablas SCORE para estimar el riesgo cardiovascular (tabla 1).

El debate acerca de los consensos y las guías de práctica clínica (las controversias entre ellas, su rigor, su alcance científico y legal, los procedimientos de elaboración, los conflictos de intereses potenciales) está de plena actualidad y queremos contribuir a él mediante la realización de un análisis del documento PAPPS cardiovascular (PAPPScv). El texto se ha ordenado en 4 epígrafes. Uno que versa sobre la selección de fuentes y la valoración de los datos que han hecho los autores; un segundo trata sobre algunos de los parámetros científicos utilizados en el documento; en el tercero se exponen los problemas que hemos encontrado en las recomendaciones PAPPScv-2005, y el cuarto, en el que se comenta la elección de las tablas SCORE.

opinión, presenta el documento PAPPScv en relación con las fuentes (exactas, completas) y al análisis global realizado a partir de los datos.

En el epígrafe dedicado a la hipertensión arterial (HTA) llaman la atención 2 omisiones importantes: *a)* que no se recojan los resultados del grupo del estudio ALLHAT que compara lisinopril con clortalidona (claramente favorables a esta última) aunque sí los del grupo amlodipino, publicados en el mismo artículo⁴; *b)* que se utilicen como argumento principal 4 metaanálisis que son incompletos y no se cite el metaanálisis de Psaty et al de 2003⁵, el último y más completo, que concluye que los diuréticos en dosis bajas son el tratamiento de primera línea más efectivo. Esto contrasta con el detalle con el que se resumen y refieren los estudios con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (p. 14), a diferencia del resto de fármacos.

No es, por tanto, extraño que en la descripción de las ventajas específicas de cada antihipertensivo, una vez que se ha afirmado su igualdad básica, se olvide destacar las de tiacidas frente a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores alfa y, sin embargo, sí se señalen las ventajas respectivas de IECA, antagonistas del calcio y ARA-II. Y mientras se obvia la discusión de los últimos años acerca del papel preferencial de las tiacidas, se destaca el único dato favorable de los ARA-II frente a los bloqueadores beta al afirmar, sin mayor matiz, que los ARA-II son superiores en la «reducción de la morbilidad cardiovascular» (p. 14). Esta ambigua formulación, que procede del *abstract* del estudio LIFE⁶, puede hacer creer que la reducción se ha logrado en las variables clásicas mortalidad cardiovascular y episodios cardiovasculares, cuando el resultado significativo del estudio LIFE es el de la variable combinada y lo es a expensas de la reducción de ictus.

Falta, además, recoger un par de estudios que comparan distintos antihipertensivos^{7,8} (cuatro^{9,10} si se tienen en cuenta los realizados únicamente en población diabética, dado que sí se incluye el UKPDS-39).

Problemas similares pueden observarse en el epígrafe dedicado al tratamiento hipolipemiente, que se ordenan en 4 apartados.

^aGerencia de Atención Primaria Valladolid Oeste. Valladolid. España.

^bDirección Técnica de Farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Sacyl). Valladolid. España.

^cCentro de Salud La Victoria. Valladolid. España.

^dCentro de Salud Casa del Barco. Valladolid. España.

^eGerencia de Atención Primaria de Salamanca. España.

Correspondencia:

F. Miguel García.

Gerencia de Atención Primaria Valladolid Oeste.
Filipinos, 15, 3.ª planta. 47007 Valladolid. España.
Correo electrónico: fmiguel@gapva09.sacyl.es

Manuscrito recibido el 14-7-2006.

Manuscrito aceptado para su publicación el 2-10-2006.

**TABLA
1****Cuadro comparativo de las recomendaciones de los principales consensos sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia**

	NCEP-ATP III (2001 y 2004)			EJTF (2003)			CEIPC (2004)			PAPPS (2005)		
Tabla recomendada	Framingham-ATP III (R de IM)			SCORE (R de MCV)			SCORE (R de MCV)			SCORE (R de MCV)		
	Criterio de riesgo	Inicio de tratamiento cLDL (mg/dl)	Objetivo cLDL (mg/dl)	Criterio de riesgo	Inicio de L tratamiento cLD (mg/dl)	Objetivo cLDL (mg/dl)	Criterio de riesgo	Inicio de tratamiento cLDL (mg/dl)	Objetivo cLDL (mg/dl)	Criterio de riesgo	Inicio de tratamiento cLDL (mg/dl)	Objetivo cLDL (mg/dl)
Riesgo bajo	0-1 FR	≥ 190	< 160	SCORE < 5%	Sin tratamiento farmacológico	< 115 o CT < 190	SCORE < 5%	Sin tratamiento farmacológico	< 130 o CT < 200	SCORE < 5% sin FR	Sin tratamiento farmacológico	
Riesgo moderado	> 2 FR < 10% 10-20%	≥ 160 ≥ 130	< 130							SCORE < 5% + tabaquismo, dislipemia o HTA	≥ 240	< 130
Riesgo alto	Enfermedad coronaria o equivalente de riesgo (aterosclerosis no coronaria, diabetes, RCV > 20%)	≥ 100	< 100 (opcional 70)	SCORE ≥ 5%	≥ 115 o CT ≥ 190 ^a	< 115 o CT < 190 ^a	SCORE ≥ 5%	≥ 130 o CT ≥ 200	> 130 o CT > 200 ^a	SCORE ≥ 5%	≥ 130	< 130
				FR elevado: LDL ≥ 240; CT ≥ 320; TA ≥ 180/110	≥ 115 o CT ≥ 190	< 115 o CT < 190 ^a	FR elevado: LDL ≥ 240; CT ≥ 320; TA ≥ 180/110	≥ 130 o CT ≥ 200	< 130 o CT < 200 ^a	FR elevado: LDL ≥ 240; CT ≥ 320; TA ≥ 180/110	≥ 240	< 130
				DM2	Sin especificar	< 100 o CT < 175	DM + MAU; DM2	Sin especificar	< 100 o CT < 175	Diabetes	≥ 130	< 100
				ECV	Sin especificar	< 100 o CT < 175	ECV	Sin especificar	< 100 o CT < 175	ECV	≥ 100	< 100

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; R: riesgo; IM: infarto de miocardio; FR: factores de riesgo; CT: colesterol total; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; DM1: diabetes mellitus de tipo 1; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular. MAU: microalbuminuria; MCV: mortalidad cardiovascular; F: farmacológico.

^aSi los valores de partida se encuentran alrededor de 115 mg/dl (CT = 190 mg/dl), pueden plantearse objetivos de cLDL < 100 mg/dl (CT < 175 mg/dl). Si los valores sin tratamiento son altos, los objetivos terapéuticos no pueden ser éstos, pues se necesitarían dosis altas de fármacos, cuyos beneficios no han sido documentados.

Tomada de NCEP-ATP II¹³, EJTF^{2,44}, CEIPC³ y PAPPS¹.

Clasificación de los estudios

El criterio utilizado para clasificar los estudios en prevención primaria, secundaria y mixtos no es explícito, varía además, o es impreciso, a lo largo del documento y tiene como resultado una clasificación forzada que, por ejemplo, excluye el ALLHAT¹¹ de los estudios en prevención primaria, pero no ASCOT¹², o sitúa el HPS¹³ (el 86% de pacientes en prevención secundaria y el 14% diabético) en el mismo grupo que ALLHAT. Además, se encuentran erratas en algunas cifras (véase detalles en el anexo 1, disponible en Internet).

Estudios en diabéticos

En el apartado de prevención secundaria con hipolipemiantes se afirma que «del conjunto de estudios en la población diabética (4S, CARE, LIPID, VA-HIT, LIPS, POSTCABG, HPS y PROSPER) el riesgo relativo (RR) fue de 0,82 (0,75-0,84) con un número de pacientes que es necesario tratar [NNT] de 16» (p. 20). Sin embargo, ninguno de los citados son «estudios en población diabética». Se supone que lo que se desea decir es que estos estudios incluyen subgrupos de diabéticos. Sin em-

bargo, no se mencionan los artículos que, publicados de forma separada, dan cuenta de los resultados de varios de estos estudios en los correspondientes subgrupos de diabéticos¹⁴⁻¹⁸. Además, es imposible saber de dónde proceden el RR de 0,82 y el NNT de 16, ni a qué variable se refieren dichos efectos, pues nada de ello se aclara. Y curiosamente, el único estudio realizado de manera específica en la población diabética, el estudio en prevención primaria CARDS, no es presentado como tal, sino con una insólita paráfrasis en la que se afirma que «los estudios CARDS, ASCOT y el subgrupo de prevención primaria del HPS aportan tamaños muestrales amplios de población diabética; de hecho, el 100% [del CARDS] (...) era diabético». Obviamente, el CARDS no ofrece datos de subgrupo, sino que se trata de un estudio realizado en diabéticos e hipertensos (84%)¹⁹.

Esta forma de referirse al CARDS podría tener que ver con el hecho de que, de los al menos 8 estudios^{11,12,16,19-24} que ofrecen resultados de subgrupo de diabéticos en prevención primaria, únicamente el HPS presenta resultados favorables a la estatina. Pero además, este resultado del HPS se obtiene de uno de los múltiples «subsubgrupos»

que se analizan (en este caso el 49% de los diabéticos, que a su vez son el 29% de los pacientes estudiados). Y como se ha dicho, al relegar el ALLHAT al grupo de estudios mixtos, puede obviarse su inclusión entre los estudios «que aportan tamaños muestrales amplios de población diabética» en prevención primaria, tamaño que ALLHAT supera en todos los casos (3.638, frente a 2.552 en el ASCOT, 2.912 en el HPS¹⁷ y 2.819 en el CARDS¹⁹). Habría que recordar de nuevo cómo es el paciente tipo de ASCOT y de HPS.

Estudio TNT

Mención especial merece la colocación del estudio TNT junto al resto de estudios clásicos con hipolipemiantes frente a placebo, pues es conocido que se trata de un estudio que compara la dosis estándar de atorvastatina (10 mg) con una dosis 8 veces mayor²⁵. No parece que se trate de una errata, pues en la tabla 4 aparece como un estudio frente a placebo y lo corrobora el texto: «además de los estudios reseñados, en los que se comparaba siempre un fármaco con placebo». TNT figura, desde el comienzo, entre los estudios reseñados. Sólo al final del epígrafe, tras la descripción de los estudios que comparan distintas dosis de estatinas (PROVE-IT y A-Z –síndrome coronario agudo– y REVERSAL –pacientes con lesión angiográfica previa–) se afirma que «recientemente se ha publicado el estudio TNT en el que se compararon dosis».

Este asunto no es menor, pues en el contexto del debate actual sobre dosis y objetivos puede dar lugar a equívocos, como el de inducir a pensar que la indicación de las dosis altas de hipolipemiantes en prevención secundaria es algo establecido en cualquier situación. Porque no parece que se tenga la voluntad de coincidir con algunas estrategias recientes que recomiendan objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 70 mg/dl sin matices²⁶.

Lagunas en las fuentes y su valoración

Únicamente se cita uno, el más antiguo²⁷, de los al menos 5 metaanálisis²⁹⁻³¹ que sintetizan estudios en prevención primaria, y además, para apoyar un resultado no encontrado en los ensayos individuales, el efecto de las estatinas sobre la mortalidad coronaria, resultado que en todo caso tiene un tamaño del efecto en términos de NNT de aproximadamente 300. Sin embargo, el rasgo común de los metaanálisis no citados es su coincidencia en valorar que las estatinas en prevención primaria, en palabras de Vrečer, «únicamente proporcionan mejoras de la morbimortalidad cardiovascular pequeñas y de escasa relevancia clínica»³¹. La inclusión de un par de estudios realizados en pacientes con antecedentes de *bypass* coronario (LIPS y POSTCABG, este último sólo nombrado) y el olvido del clásico gran estudio fallido de la Organización Mundial de la Salud³² con clofibrato son indicativos también de la ausencia de un criterio uniforme y explícito en la selección de las fuentes.

Parámetros científicos

En varias ocasiones no se respetan, en nuestra opinión, los estándares de la exposición científica de los resultados. En concreto, los resultados de los hipolipemiantes se exponen como estimación a 10 años, lo que duplica o triplica de manera artificial el efecto realmente obtenido en los estudios; falta ocasionalmente la referencia bibliográfica; se usa de forma ambigua el concepto «significación» y se atribuyen con potencial equívoco los resultados de unos ensayos a otros (véase detalles en el anexo 1).

Ambigüedad de las recomendaciones

Las recomendaciones PAPPScv se basan explícitamente en la adaptación que ha realizado el CEIPC³ del consenso europeo EJTF². En la tabla 1 se resumen las 3 recomendaciones, a las que se añade, por facilitar comparaciones, la norteamericana NCEP-ATP-III (con las innovaciones de 2004)³³.

Puede creer el lector que, tras haber revisado esta tabla un buen número de veces, no estemos seguros de haber transcrito con precisión absoluta las recomendaciones europeas y españolas. Ello se debe a las zonas abiertas a la interpretación que ambos documentos dejan. En concreto, EJTF y CEIPC no definen expresamente cuándo iniciar el tratamiento en caso de diabetes y enfermedad cardiovascular (ha de inferirse que coincide con los objetivos del tratamiento), no definen objetivos para la diabetes tipo 1 (aunque la acompañada de microalbuminuria [MAU] es considerada como una situación de «alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular») y plantean unos objetivos más estrictos cuando los valores de partida «son cercanos» a 190 md/dl (colesterol total) o 115 mg/dl (cLDL), sin mayores precisiones.

El PAPPScv añade nuevas zonas de ambigüedad y algunos criterios nuevos de tratamiento.

Las nuevas ambigüedades y lagunas proceden, por un lado, del uso impreciso que se hace del término «riesgo cardiovascular alto», del que se encuentran distintas acepciones a lo largo del documento. Por otro, de la falta de claridad e inteligibilidad inmediata de la tabla 5 (aquí reproducida en la tabla 2), que es leída y citada con independencia del texto, y también de su falta de concordancia exacta con el propio texto. Por fin, la diabetes contribuye a la confusión con su bailante estatus (ora subtipos, ora MAU, ora completa) y con el intento del PAPPScv de desmarcarse de considerarla como un «equivalente coronario» (anexo 1).

El PAPPScv introduce criterios de tratamiento que no están en el CEIPC (ni en el EJTF) referidos a los pacientes con riesgo moderado (esto es, que teniendo SCORE < 5, fumen, o sean hipertensos o dislipidémicos). En estas situaciones, se recomienda administrar tratamiento hipolipemiente cuando tengan un cLDL ≥ 240 mg/dl (tabla 2) (aunque, operativamente, este criterio sobra, pues ya se define un criterio general por el cual «si el cLDL supera los 240 mg/dl se recomienda iniciar tratamiento, indepen-

TABLA 2 Indicación de tratamiento con fármacos hipolipidemiantes y antihipertensivos y objetivos terapéuticos (PAPPScv¹)

	cLDL (mg/dl)		Presión arterial (mmHg)	
	Tratamiento	Objetivo	Tratamiento	Objetivo
Enfermedad cardiovascular	≥ 100	< 100	≥ 140/90	< 140/90
Riesgo alto	≥ 130	< 130	≥ 140/90	< 140/90
Riesgo SCORE ≥ 5%	≥ 130	< 130	≥ 140/90	< 130/80
Diabetes mellitus	≥ 130	< 100	≥ 140/90	< 140/90
Elevación intensa factores riesgo	≥ 240	< 130	≥ 180/110	< 140/90
Riesgo moderado	≥ 240	< 130	≥ 150/95	< 140/90

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tomada de PAPPS Cardiovascular 2005¹.

dientemente del riesgo cardiovascular». Y el tratamiento antihipertensivo deberá iniciarse cuando la presión arterial (PA) sea ≥ 150/95 mmHg (lo cual supone otra novedad respecto a CEIPC, que considera esta salvedad, en el inicio del tratamiento de la HTA, no cuando el riesgo es «moderado» sino cuando la puntuación SCORE es < 5 y no hay daño de órganos diana).

Por ello, estas «adaptaciones» que hace el PAPPScv del CEIPC, que no se justifican ni siquiera se explicitan con claridad, convierten en más inexplicable la abstención del PAPPScv en el análisis de cuál o cuáles pueden ser las tablas de riesgo que mejor se adaptan a la población española, apelando a una supuesta homogeneidad de criterios.

Riesgo cardiovascular y tablas SCORE

Efectivamente, mención aparte merece el apartado sobre riesgo cardiovascular y la recomendación de la tabla SCORE.

Hay un primer aspecto que llama la atención, y es el epígrafe dedicado al concepto de riesgo cardiovascular (RCV). El RCV hace referencia a la probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el PAPPScv afirma: «Así, a partir de ahora se entiende como riesgo cardiovascular la probabilidad de morir por una enfermedad cardiovascular, coronaria y no coronaria, en los próximos 10 años». Se supone que lo que realmente quiere decir (pero no es lo que dice, ése es el rasgo sutil del error) es que cuando se utiliza la tabla SCORE, la recomendada ahora por el PAPPScv, el riesgo que se está estimando es el de muerte cardiovascular. A no ser que lo que se desee realmente decir (y ése es el lado práctico o importante del error) es que «a partir de ahora» nadie podrá utilizar otra tabla que no sea SCORE, que estima la mortalidad, ni por extensión (y ésta es la parte grotesca del error) otro concepto de RCV que no sea el de muerte cardiovascular. La aparente insustancialidad del error no se corresponde con su importancia teórica y práctica, pues transforma la parte en todo, es decir, eleva a categoría general lo que es únicamente uno de los procedimientos operativos para estimar el RCV. Aunque pudiera tratarse de una mera

errata o defecto de expresión, el resultado final de la afirmación constituye, en todo caso, una extralimitación en toda regla.

Pero, desde nuestro punto de vista, el descuido más serio de orden científico y práctico (por sus consecuencias) que comete el PAPPScv es obviar el debate de carácter científico-técnico que hay hoy en nuestro país acerca de la tabla idónea para estimar el RCV en la población española. Es decepcionante que esta cuestión se zanje con la mera enumeración de 3 tablas disponibles en España, SCORE aparte, y de un proyecto en marcha, todo ello como si se tratara de propuestas equivalentes, pues existen 3 grupos de argumentos al respecto:

1. Que una de las tablas que citan, de pasada, la calibrada de Framingham para población española (REGICOR) se ha construido mediante un procedimiento validado³⁴ y es la única de las tablas disponibles que ha sido sometida a un proceso de validación en España y efectivamente ha resultado ser validada (estudio VERIFICA^{35,36}). Además, se acompaña de una amplia discusión acerca de la idoneidad de los puntos de corte, un punto de vista novedoso en la discusión sobre las tablas de riesgo³⁷.
2. Que las otras 2 tablas mencionadas no sólo no han sido validadas, sino que no son comparables a REGICOR en el rigor del diseño y en la procedencia de los datos para el ajuste de las ecuaciones. Pueden considerarse, por tanto, más unos ejercicios de estilo que una propuesta de tablas consistente.
3. Que el proyecto de investigación ERICE no sólo es, hoy por hoy, un proyecto, sino que no hay manera, a diferencia de otros proyectos también financiados por el Instituto de Salud Carlos III, de encontrar en la referencia ofrecida algo más que el título, el coordinador, los centros participantes y la financiación.
4. Que la tabla SCORE presenta, tal como ha sido demostrado en varios estudios, muy serios inconvenientes tanto intrínsecos como al aplicarse a la población española. El principal de ellos es que sobrestima el riesgo, en términos superiores^{38,39} o ligeramente inferiores^{40,41} que la original de Framingham, cuya sobrestimación del riesgo en la población española es un hecho demostrado que es citado por el propio PAPPScv (aunque, con un irónico guiño, recurre como argumento evidencial al artículo técnico de la calibración del REGICOR⁴²). En este sentido, no es exacta la afirmación PAPPScv «el cambio a la tabla SCORE se justifica por la obtención de un riesgo más acorde con el de la población española», extremo que no se justifica con pruebas. SCORE tiene más inconvenientes serios ya expuestos con anterioridad⁴³, pero no se trata ahora tanto de discutir sobre las ventajas comparativas de cada tabla como de mostrar que el PAPPScv ha obviado, creemos que con irresponsabilidad científica, este debate. Por último, cabe referirse a la justificación explícita de la elección SCORE, que no es científica, sino de oportuni-

dad: la homogeneidad con otras sociedades europeas y con las españolas englobadas en el CEIPC, con la ventaja adicional de la facilidad en la difusión, la implementación y la comparabilidad.

Pero no se puede apelar a tales homogeneidad y comparabilidad cuando las recomendaciones de tratamiento ya no son homogéneas con la Guía Europea ni con su adaptación del CEIPC. Y no se puede apelar al documento conjunto de las sociedades científicas españolas (CEIPC) cuando éste permite la utilización de la calibrada de Framingham y, además, deja las puertas abiertas a reconsiderar sus recomendaciones en función de la finalización de nuevos estudios, como el VERIFICA. Dice textualmente: «El CEIPC señala que, además del modelo SCORE, existe la tabla de Framingham calibrada con los datos del estudio REGICOR para el riesgo coronario. En este caso, el punto de corte utilizado en el riesgo podría ser inferior al 20%. Por todo ello, el CEIPC continuará analizando en el futuro los nuevos datos científicos disponibles con la idea de actualizar y adaptar las recomendaciones de prevención cardiovascular en España. Actualmente, hay al menos 2 estudios en curso para establecer la validez de la clasificación de riesgo obtenida con el SCORE y la función calibrada de Framingham en España, cuyos resultados estarán disponibles previsiblemente a finales de 2004». Pues bien, el PAPPScv conoce estos estudios de primera mano, aunque la publicación esté en curso³⁶.

Por completar, conviene recordar que son las propias sociedades europeas las que afirman que su documento «debe considerarse como un marco en el que pueden realizarse todas las adaptaciones necesarias para reflejar las diferentes circunstancias políticas, económicas, sociales y médicas^{2,44}». Recapitulando, cabría decir que el PAPPScv ha actuado, en relación con el debate científico abierto durante estos últimos años en España sobre la tabla idónea en nuestro medio, de la peor de las maneras posibles: ignorándolo. Pues, por un lado, esta actitud impide que se puedan apoyar o discutir las razones científicas que han llevado al PAPPScv a adoptar SCORE. Y, sin embargo, y a diferencia de CEIPC, excluye la utilización de REGICOR, situando a REGICOR en un limbo informe de tablas y proyectos de tablas. El lector del PAPPScv no podrá nunca saber que el respaldo científico técnico para la utilización de la tabla REGICOR en España supera con creces, hoy por hoy, al resto de tablas disponibles. Y no sólo en relación con rigor científico. También por su uso práctico, pues REGICOR, al contrario que SCORE, no condiciona per se la decisión del clínico, sino que se sitúa en el lugar que corresponde a unas tablas de riesgo (toda vez que se trata de instrumentos poco sensibles y específicos y con escaso valor predictivo), en el papel de una herramienta más para la toma de decisiones sobre el tratamiento hipolipidemiante y la persuasión para ayudar a dejar de fumar.

Bibliografía

1. Villar-Álvarez F, Villar-Álvarez F, Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C, Torcal-Laguna J, Banegas-Banegas JJ, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. PAPPS. Aten Primaria. 2005;36 Supl 2:11-26.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2003;24:1601-10.
3. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97.
5. Psaty BM, Lumley T, Furbey CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA. 2003;289:2534-44.
6. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
7. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fittsmons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. J Hypertens. 1987;5:561-72.
8. Neaton JD, Grim RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA. 1993;270:713-24.
9. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998;21:597-603.
10. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstatt SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med. 1998;338:645-52.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. JAMA. 2002;288:2998-3007.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
14. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. 1997;20:614-20.
15. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med. 1999;159:2661-7.

16. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WWJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:2513-9.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-604.
19. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Timan GA, Niel HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
20. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
21. Downs GR, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
22. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Heikki Frick M. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in The Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15:820-5.
23. Hanefeld M, Fischer S, Schemmel H, Rothe G, Schultze J, Duden H, et al. Diabetes intervention study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1991;14:308-17.
24. The SENDCAP Study Group. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:641-8.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
16. Masana L, Plana N. Planificación orientada por objetivos en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:108-10.
27. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2000;321:983-6.
28. Do statins have a role in primary prevention? *Therapeutics Letter* 2003. Disponible en : www.ti.ubc.ca.
29. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay E. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *J Clin Pharmacol*. 2001;52:439-46.
30. Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. *Presse Med*. 2000;29:965-76.
31. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41:567-77.
32. Committee of Principal Investigation. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J*. 1978;40:1069-118.
33. Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
34. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovás J, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
35. Marrugat J, Comin J, Elosua R, Ramos R, Solanas P, Nam BH, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the verifca study. *Eur Heart J [Serial in the Internet]*. 2005 (accedido 14 Feb 2006). Disponible en: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/abol/presentation?id=23668>
36. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al, for the VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the framingham cardiovascular risk function: the verifca study. *J Epidemiol Comm Health*. 2007;61:40-7.
37. Ramos R, Marrugat J. Valoración del riesgo cardiovascular en la población española. En: Del Río Ligorí A, editor. *Manual de cardiología preventiva*. Madrid: SMC; 2005.
38. Mostaza JM, Vicente F, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, García-Iglesias F, et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:487-90.
39. González C, Rodilla E, Costa JA, Justicia J, Pascual JM. Comparación entre el algoritmo de Framingham y el de SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos de 40-65 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:527-31.
40. Maíques A, Antón F, Franch M, Albert X, Aleixandre E, Collado A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las sociedades europeas. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:681-5.
41. García L, Gómez MA, Sánchez A, Rodríguez MJ, González LJ, Miranda AI, et al. Cardiovascular risk evaluation in hypertensive patients with framingham and score scales. Comunicación presentada al Congreso Europeo de Hipertensión. París 2004. Disponible en: <http://www.laalamedilla.org/Investigación/comunicaciones2004.htm>
42. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosúa R, Wilson P, Ordovás J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-8.
43. Miguel F, García A, Montero MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Aten Primaria*. 2005;36:31-8.
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardio Prev Rev*. 2003;10 Suppl 1:S1-78.